



UNIVERSITÉ DE GENÈVE

LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE

CARCINOME DE L'ESTOMAC

PAR

Alfred-L. DUPRAZ

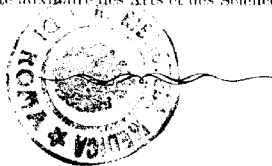
Médecin diplômé de la Confédération suisse,
Ancien assistant d'anatomie normale,
Ancien assistant d'anatomie pathologique,
Ancien médecin interne à la clinique chirurgicale
de la Faculté de Médecine de Genève.



DISSERTATION INAUGURALE

présentée à la Faculté de Médecine de Genève pour obtenir le grade
de Docteur en médecine.

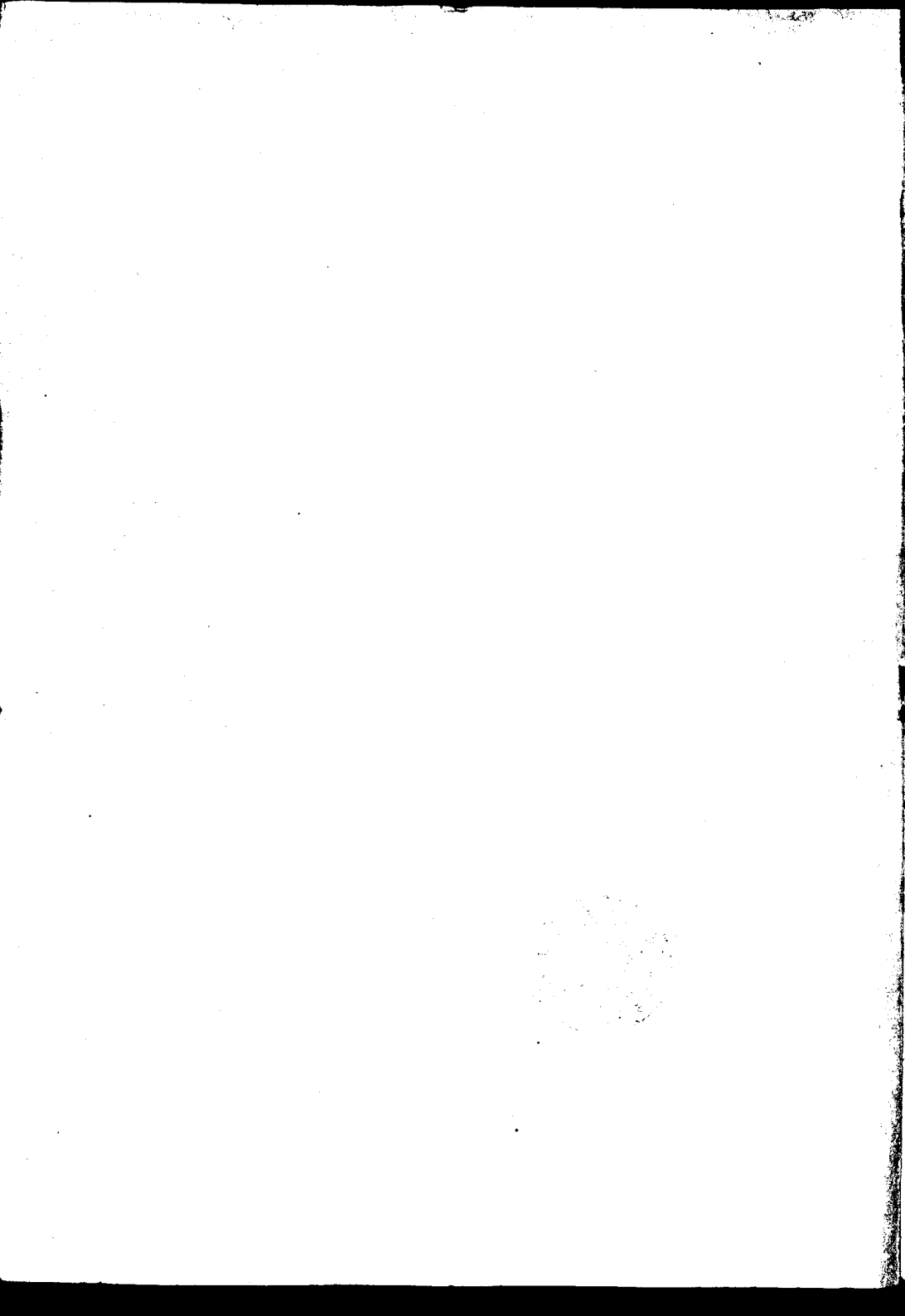
Travail couronné par la Faculté de Médecine de Genève.
Prix de la Société auxiliaire des Arts et des Sciences, Concours 1890.



GENÈVE

IMPRIMERIE P. DUBOIS, QUAI DES MOULINS, 5

1891



UNIVERSITÉ DE GENÈVE

LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DU

CARCINOME DE L'ESTOMAC

PAR

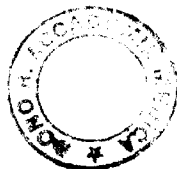
Alfred-L. DUPRAZ

Médecin diplômé de la Confédération suisse.

Ancien assistant d'anatomie normale.

Ancien assistant d'anatomie pathologique.

Ancien médecin interne à la clinique chirurgicale
de la Faculté de Médecine de Genève.



DISSERTATION INAUGURALE

présentée à la Faculté de Médecine de Genève pour obtenir le grade
de Docteur en médecine.

Travail couronné par la Faculté de Médecine de Genève.

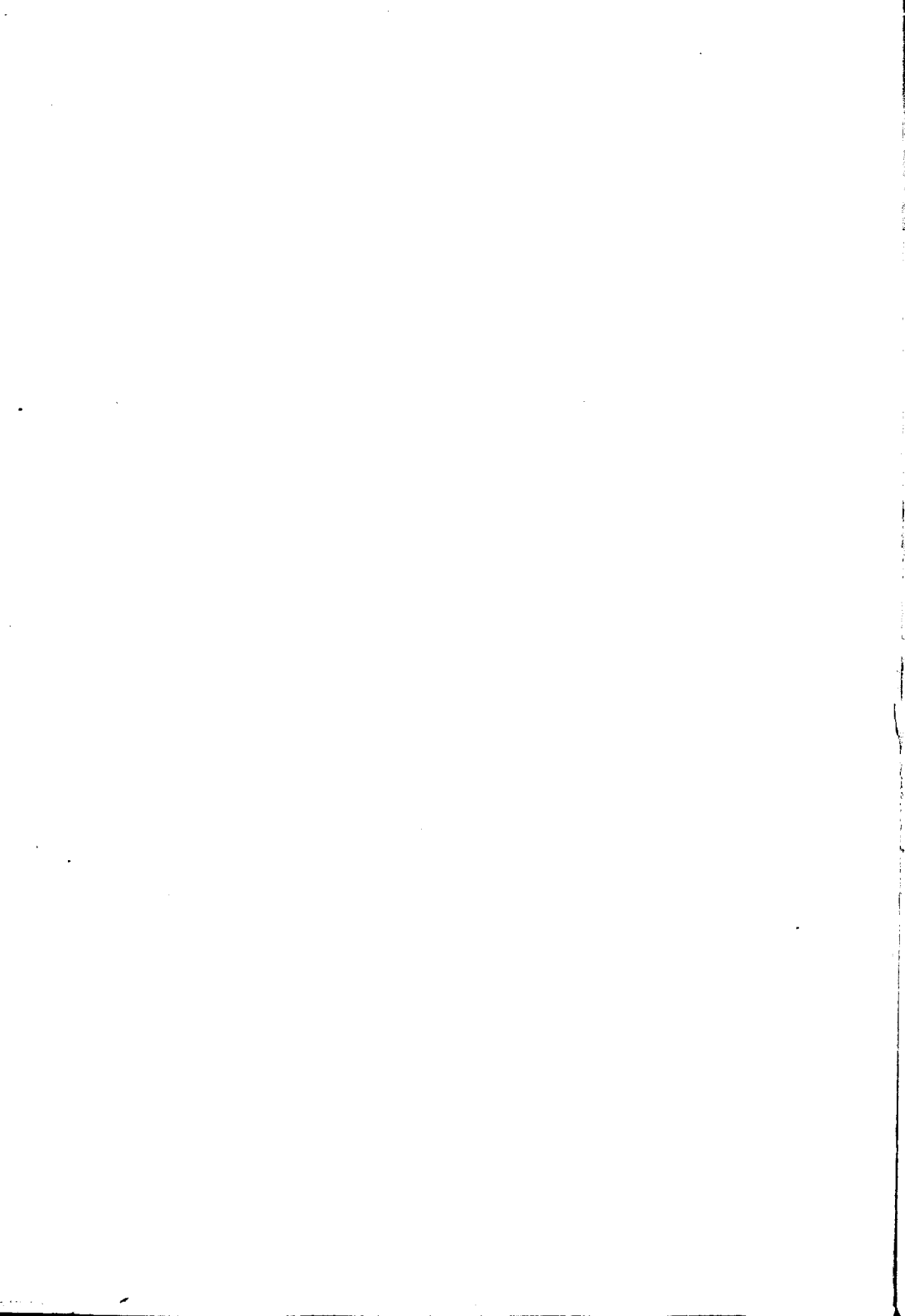
Prix de la Société auxiliaire des Arts et des Sciences, Concours 1891.



GENÈVE

IMPRIMERIE P. DUBOIS, QUAI DES MOULINS, 5

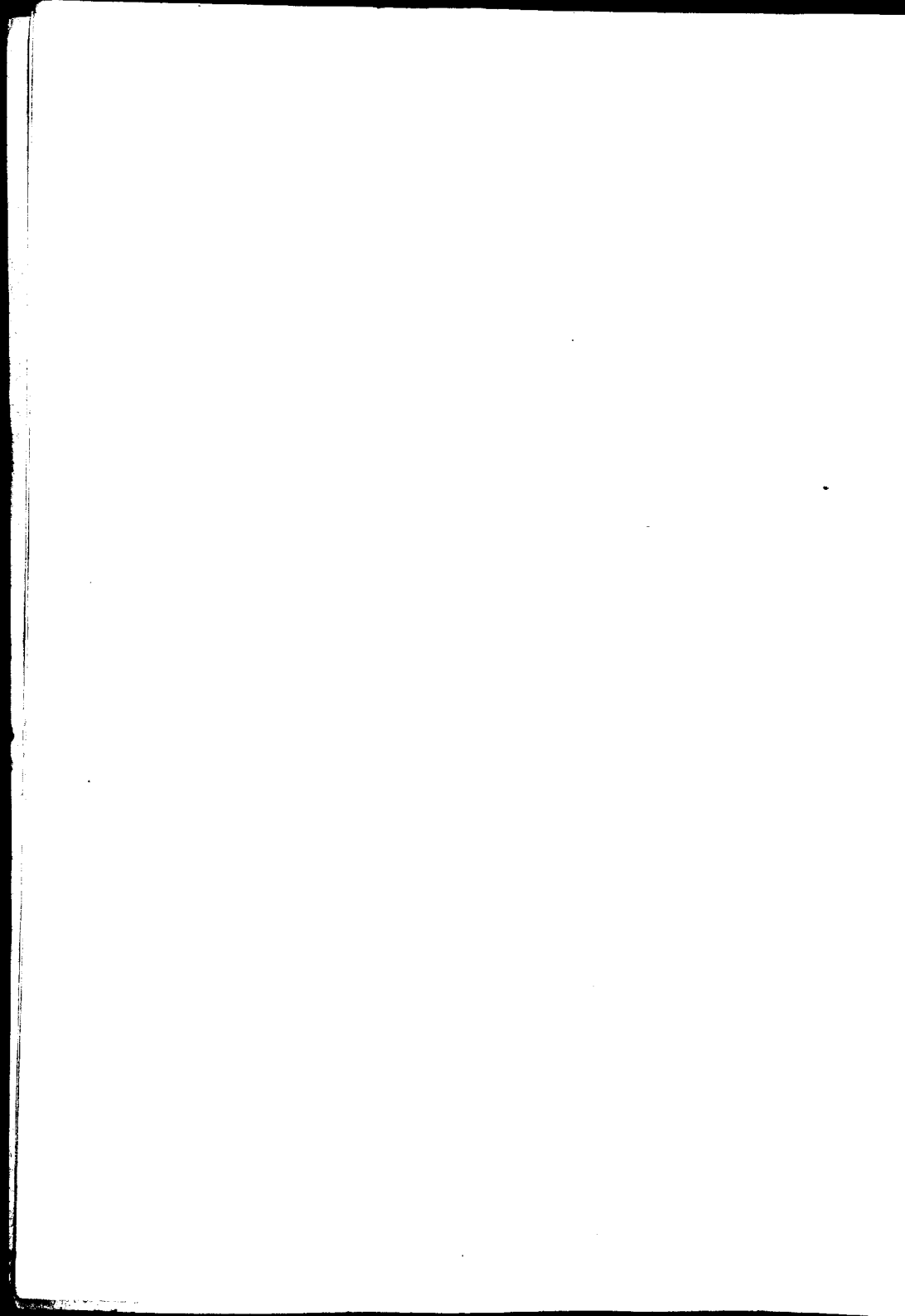
1891



À LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

À MON PÈRE

À MES FRÈRES



A MES MAÎTRES VÉNÉRÉS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MM. LES PROFESSEURS

F.-W. ZAHN

G. JULLIARD, JAQUES-L. REVERDIN

S.-L. LASKOWSKI



A LA MÉMOIRE DE MES AMIS

ALBERT DE GOTTRAU

Étudiant en médecine.

ET

MAURICE DE LAVALLAZ

Candidat en médecine.



AVANT-PROPOS

Parmi les questions dont s'occupe l'anatomie pathologique, une des plus intéressantes est certainement l'étude des tumeurs malignes.

Cette étude peut se faire à deux points de vue : celui de la genèse de la tumeur et celui de ses rapports avec l'organisme.

D'où vient la tumeur ? de quels éléments préexistants a-t-elle pris naissance ? telles sont les principales questions que cherchent à résoudre les auteurs qui étudient le premier point.

Ceux qui s'occupent du second, tendent à découvrir par quelles voies une tumeur développée dans un point de l'organisme envahit les parties voisines dans le même organe ou dans les autres organes situés plus ou moins près du premier. Comment se fait la croissance sur place ? comment se fait l'envahissement de l'organisme par la tumeur ? tel est l'objet des recherches des pathologistes qui étudient le mode de propagation des tumeurs.

Parmi les tumeurs malignes désignées autrefois par le terme générique de cancer et rangées actuellement

en différentes familles d'après leurs caractères anatomiques, la plus étudiée — à cause de sa structure, de ses éléments, de son siège, de sa marche et de sa propagation caractéristiques — est une tumeur formée d'alvéoles anastomosés à parois formées de tissu conjonctif qui renferment un contenu ressemblant souvent aux cellules épithéliales, tumeur à laquelle on a donné le nom de *carcinôme*.

Nous nous occuperons très peu dans notre travail de la genèse du carcinôme. Cette question ne peut se résoudre que par l'étude de tumeurs très jeunes dont nous n'avons pu recueillir d'exemplaires pour l'organe que nous étudierons. Nous chercherons surtout à nous rendre compte aux dépens de quelles parties préexistantes de l'organisme se fait l'accroissement de la tumeur et quelle voie celle-ci parcourt dans sa marche envahissante.

Une école moderne admet que tout carcinôme se développe aux dépens de l'épithélium tégumentaire ou glandulaire. Mais les modifications de l'épithélium préexistant constatées dans les organes atteints de carcinôme précèdent-elles l'apparition de la lésion? en sont-elles indépendantes ou ont-elles une relation directe avec elle? Pour résoudre cette question, nous avons choisi, parmi tous les organes où le carcinôme se développe, un de ceux qui ont déjà été beaucoup étudiés à ce point de vue : *l'estomac*.

Quant au siège du carcinôme primitif, la question est tranchée : c'est dans les vaisseaux lymphatiques qu'on le trouve. La propagation de la tumeur se fait-elle avec le courant lymphatique normal ou contre ce courant? A priori, il semble que cette question ne puisse être agitée et que, tout naturellement, logique-

ment semble-t-il, le développement du néoplasme se fasse dans la direction du courant lymphatique. Malheureusement, les faits mettent la logique en faute ou plutôt il faut, dans l'interprétation de ces faits, tenir compte de circonstances nouvelles qui font admettre comme vrai ce qui paraît au premier abord parfaitement illogique.

Tels sont les points que nous essayons d'éclaircir dans ce travail. Nous osons espérer que les constatations que nous avons faites contribueront pour leur légère part à la solution du problème.

Avant d'aborder notre sujet, nous désirons offrir à notre maître vénéré, M. le professeur Zahn, l'expression de nos remerciements les plus sincères pour ses bienveillants conseils. Nous nous souviendrons toujours de l'amabilité et de la sympathie qu'il n'a cessé de nous témoigner, particulièrement pendant l'année où nous avons été assistant dans son laboratoire.

MM. les professeurs G. Julliard et Jaques-L. Reverdin — sous la direction desquels nous avons été interne à la clinique chirurgicale — et M. le professeur Laskowski, doyen de la Faculté de médecine — dont nous avons été le prosecteur pendant une année — ont droit à toute notre reconnaissance pour les excellents conseils qu'ils n'ont cessé de nous prodiguer pendant toute la durée de nos études.

Genève, 25 octobre 1890.

Ce travail a été présenté au concours de la Faculté de médecine de 1890. Les résultats de ce concours n'ayant été rendus publics que dernièrement, l'impression de notre dissertation a été retardée de ce fait jusqu'aujourd'hui.

4 février 1891.

Notre intention est d'étudier dans ce travail la *manière dont le carcinôme progresse dans l'estomac et les modifications de toutes les parties de l'organe, dans tous leurs éléments constitutifs à mesure que le néoplasme les envahit.*

Nous dirons ensuite quelques mots de la genèse de la tumeur en recueillant et discutant les observations publiées.

La division que nous avons adoptée pour notre exposé est la suivante :

Nous faisons, dans une première partie, l'historique de la question. Nous avons réuni tous les matériaux bibliographiques que nous avons pu retrouver et les avons groupés de manière à obtenir un tableau aussi exact que possible de l'état actuel des idées sur notre sujet.

Nous exposerons ensuite les résultats auxquels nos recherches microscopiques nous ont amené et, en terminant, nous verrons en quoi ces résultats diffèrent de ceux qui ont été obtenus jusqu'ici.

Nos procédés d'investigation ne présentent rien de particulier. Les préparations, recueillies aussitôt après la mort, bien durcies à l'alcool, ont été incluses suivant le procédé habituel dans la celloïdine. Puis, suivant le conseil donné par Waldeyer, nous en avons fait des coupes aussi étendues et aussi fines que pos-

sible. Ces coupes ont été ensuite colorées, soit au picrocarmine, soit au carmin à l'alun, soit à l'hématoxyline, soit à la vésuvine et montées pour l'examen dans la glycérine ou le Baume de Canada. Une seule remarque ici : les couleurs d'aniline sont plus ou moins modifiées par les acides et c'est à cela que nous attribuons la coloration faible et diffuse de la muqueuse stomacale, du moins au niveau des glandes, tandis que les parties profondes et le néoplasme se coloraient d'une façon très nette. Ce fait nous a servi pour déterminer, dans quelques cas, les relations exactes entre la tumeur et les parties préexistantes de l'organe.

L'autodigestion post mortem — nous n'avons jamais trouvé le revêtement épithélial de la muqueuse intact sur une grande étendue — a pu contribuer pour sa part à ce résultat, mais ce facteur ne joue qu'un rôle secondaire, puisque les mêmes phénomènes se sont produits dans des estomacs sortis du cadavre et mis dans les liquides conservateurs et fixateurs presque immédiatement après la mort.



APERÇU HISTORIQUE

Après que Thiersch, en 1865, dans son travail mémorable sur le carcinôme de la peau eut ébranlé la théorie de la nature conjonctive de cette tumeur, telle que Virchow et les pathologistes de son école l'avaient établie, de nombreux chercheurs, s'élançant sur les traces de l'illustre maître, tentèrent de démontrer la vérité de ses assertions pour les autres organes nés aux dépens des feuilletts embryonnaires interne et externe.

Un des premiers travaux parus sur ces questions est dû à M. le professeur Cornil, qui, dans un mémoire très intéressant, publié la même année dans le *Journal d'Anatomie et de Physiologie*, développe la théorie de l'origine du carcinôme stomacal aux dépens des éléments sécrétoires de l'organe. Cet auteur étudie d'abord le mode de développement et la structure des polypes de la muqueuse gastrique, puis, passant à la description de l'organe affecté du néoplasme cancéreux, il rapproche les modifications de cet organe de celles qu'il a étudiées précédemment et en note les ressemblances et les caractères différentiels.

D'après lui, les polypes se forment :

- a) Par distension hypertrophique des glandes en tube ;
- b) Par hypertrophie des glandes et hypergénèse des culs-de-sac : les glandes deviennent composées ;
- c) Par hypertrophie des papilles préexistantes avec métamorphoses glandulaires dues au développement des papilles qui obstruent le canal excréteur et transforment la glande en kyste.

Dans tous ces cas, la *membrane propre de la glande persiste*.

Ces mêmes altérations se retrouvent dans le carcinôme stomacal, mais on voit en plus apparaître ici, dans le tissu conjonctif périglandulaire, de nombreux noyaux sphériques sans nucléole, noyaux destinés à devenir des cellules épithéliales sphériques formées autour d'eux comme centre de génération.

Cette formation épithéliale hétérotopique distingue le carcinôme du polype. Dans les tumeurs cancéreuses, les parois glandulaires ne tardent pas à disparaître et l'épithélium se forme en grande abondance dans le tissu conjonctif.

La tumeur ainsi produite se compose d'alvéoles qui ressemblent entièrement, comme structure, aux glandes, et en occupent les places. Ces alvéoles proviennent des glandes altérées par hypertrophie et hypergénèse des cellules épithéliales et disparition de la membrane propre glandulaire.

Il semblerait, à la lecture de ce travail, dont nous donnons ici un résumé aussi fidèle que possible, que nous soyons en présence d'un partisan de la théorie

épithéliale du carcinôme, telle que la veut Thiersch et son école. Cependant, quelques points paraissent obscurs ou peu en harmonie avec les idées les plus récentes. Que signifient en effet « ces noyaux nombreux sans nucléole qui apparaissent dans le tissu conjonctif périglandulaire et sont destinés à devenir des cellules épithéliales »? Ne retrouve-t-on pas ici les idées d'une époque où l'on admettait que l'épithélium provenait du tissu conjonctif?

D'autre part, on trouve au chapitre consacré à l'étude générale du carcinôme dans le traité d'histologie pathologique de Cornil et Ranvier, la définition suivante :

« Le genre carcinôme comprend des tumeurs qui, par leur aspect et leur gravité, paraissent s'éloigner des autres genres de tumeurs dont le type est dans le tissu conjonctif, mais qui y rentrent par leur origine, leur mode de développement, par leurs parties constituantes et surtout par leur stroma, élément essentiel de leur définition. »

Ces auteurs distinguent l'épithélioma qui possède la structure et le développement du tissu épithélial, tandis que les carcinômes, par leur mode de développement et leur structure appartiennent au type du tissu conjonctif. On peut observer dans les glandes qui avoisinent un carcinôme, une prolifération cellulaire épithéliale, mais ce fait est indépendant du développement du néoplasme, tandis que dans les épithéliomas, le tissu épithélial se développe dans des masses de tissu embryonnaire sous forme de bourgeons qui partent de l'épithélium préexistant.

De plus, à l'article carcinôme de l'estomac, les mêmes auteurs disent que la tumeur débute à la fois

dans le tissu sous-muqueux et dans la couche glandulaire. Sur une section perpendiculaire à la surface, on voit que la couche glandulaire est épaissie et que la masse principale qui cause le relief de la néoformation est constituée par la couche du tissu conjonctif sous-muqueux qui présente à l'examen microscopique de tumeurs même très petites, des alvéoles remplis de cellules de néoformation, tandis que la couche glandulaire montre ses glandes très allongées et remplies de petites cellules cylindriques ou cubiques.

Cet allongement glandulaire est dû à la prolifération du tissu connectif de la muqueuse qui peut même dépasser le goulot des glandes sous forme de végétations papillaires. Ce dernier processus est commun à toute néoformation de la muqueuse stomacale.

L'épithélioma de l'estomac, par contre, dérive de la couche glandulaire de cet organe. A l'examen microscopique, on voit ici les glandes accrues vers la profondeur dans diverses directions. « Quelques-unes d'entre elles, après avoir dépassé la couche musculaire de la muqueuse, pénètrent dans le tissu sous-muqueux et y forment de nombreux bourgeons épithéliaux et des cavités alvéolaires tapissées de cellules cylindriques. »

Cet exposé des théories du professeur Cornil nous montre que ce savant n'est pas un partisan absolu de la théorie épithéliale du cancer. Cette provenance serait vraie pour l'épithélioma, mais non pas pour le carcinôme entre lesquels il n'y aurait du reste aucune parenté. Or, nous admettons avec la plus grande partie des auteurs actuels, les Allemands en particulier, qu'épithélioma et carcinôme sont entièrement analogues comme origine et mode de développement

et que ces tumeurs diffèrent entre elles principalement par la nature des cellules dont leurs alvéoles sont remplis, cellules adultes cylindriques ou pavimenteuses dans le premier cas — épithélioma à cellules cylindriques et épithélioma à cellules pavimenteuses ou perlé à cause des perles épidermiques qu'on y retrouve — et éléments embryonnaires capables de subir des dégénérescences variées (graisseuse, colloïde, etc.) dans le second cas. Ce serait même à cette différence d'âge des éléments constitutifs de la tumeur que sa malignité plus ou moins grande serait imputable.

Ajoutons, pour être complet, que quelques auteurs, Köster en particulier, admettent pour le carcinôme une origine différente de celle que nous décrivons ici; d'après eux, le carcinôme serait dû à la prolifération de l'endothélium vasculaire. Il est certain que l'on trouve des tumeurs produites de cette manière (endothélioma), mais aucun de nos cas n'offrirait cette structure.

Nous ne pouvons, par conséquent, compter M. le professeur Cornil parmi les partisans de la théorie de Thiersch, telle que cet auteur l'a formulée.

Waldeyer, le premier, a appliqué les idées de Thiersch au carcinôme de l'estomac dans un travail publié dans les *Archives de Virchow*.

D'après cet auteur, il est très facile de se convaincre que tous les carcinômes stomacaux dérivent des éléments glandulaires, c'est-à-dire épithéliaux de la muqueuse. Dans les coupes faites avec les précautions indiquées par le maître, « on voit, les glandes dégénérées pénétrer très rapidement dans la sous-muqueuse après la rupture de la musculaire de la mu-

queuse et y former des noyaux carcinomateux isolés, faciles à reconnaître, ressemblant à des culs-de-sac glandulaires. Ces noyaux ne conservent, avec la couche des glandes qui les recouvre, qu'un point de contact très limité. »

Les modifications glandulaires au pourtour de la tumeur, de même que les réactions dans le tissu conjonctif, sont les mêmes que celles que Cornil a constatées et que nous avons citées plus haut.

Le grand mérite de Waldeyer est d'avoir examiné au même point de vue tous les organes où le carcinôme se développe, et d'avoir édifié à l'aide de ses observations une théorie d'ensemble sur le développement de la tumeur qui nous occupe.

Dans un second travail, publié aussi dans les *Archives de Virchow*, le même savant donne une figure « propre à démontrer clairement la part prise par les glandes stomacales à la formation de la tumeur cancéreuse, de même que l'irruption des corpuscules carcinomateux à travers la musculaire de la muqueuse dans le tissu sous-muqueux ». Ces figures se retrouvent fréquemment dans le rebord annulaire qui entoure l'ulcération, pendant que dans les zones périphériques de cet espèce de rempart, il est facile de constater une augmentation surprenante et toujours croissante des glandes et surtout de leur extrémité inférieure.

Le tissu conjonctif est le siège d'une prolifération cellulaire avec néoformation vasculaire. Cette prolifération cellulaire, écartant les culs-de-sac des glandes et les poussant dans des directions nouvelles et variées, produit de plus la destruction de la partie supérieure de ces glandes : les culs-de-sac sont ainsi séparés de la surface et ensevelis dans le tissu de granulations de la profondeur.

Dans cette partie de l'estomac, ou bien la tumeur se répand dans les lymphatiques, donnant lieu à des traînées irrégulières, ou bien elle se groupe en amas arrondis, ou bien elle forme dans les interstices du tissu conjonctif de petits foyers tellement pressés les uns contre les autres que l'on ne peut songer à des lymphatiques. Nulle part, Waldeyer n'a constaté de rapport de ce contenu du vaisseau lymphatique avec l'endothélium de sa paroi.

La manière dont les éléments de la tumeur se comportent vis-à-vis des réactifs colorants — tantôt ils se colorent fortement, tantôt faiblement — rappelant à Waldeyer ce qui se passe avec les cellules principales de Heidenhain et les cellules accessoires dans les glandes à pepsine, lui fait supposer que la plupart des cellules des corpuscules cancéreux dérivent probablement des cellules principales des glandes peptiques. Ce fait lui paraît encore plus probable en tenant compte de l'analogie de forme et de disposition de ces cellules, de même que des degrés intermédiaires entre les culs-de-sac glandulaires encore reconnaissables et les corpuscules de la tumeur.

Cependant, on voit quelquefois dans le carcinôme des cellules plus petites ou plus grandes que celles des culs-de-sac glandulaires. Enfin quelques-unes de ces cellules subissent la dégénérescence colloïde.

A la suite des travaux des deux illustres pathologistes allemands, le courant des idées se porte vers leur théorie, abandonnant l'hypothèse de Virchow et Förster de l'origine connective du carcinôme.

Parmi les partisans de la théorie épithéliale, nous trouvons un grand nombre d'auteurs, tels que Lance-reaux, Lebert, Desfosses, Carmalt, Hauser, etc. Ce

dernier a constaté que presque sans exception on voit au bord des tumeurs carcinomateuses, une prolifération très abondante des glandes, qui pourvues de bosselures et de prolongements multiples, ou changées, par suite de la perte de leur lumière glandulaire en cordons épithéliaux pleins, pénètrent dans les couches profondes à travers les ruptures de la musculaire de la muqueuse.

Hausser a toujours constaté que les noyaux carcinomateux qui semblent isolés au premier abord sont en continuité ininterrompue avec les productions nouvelles formées aux dépens des glandes stomacales.

La recherche des figures caryokinétiques a démontré à Hausser que celles-ci existent surtout dans l'épithélium des glandes dégénérées et dans la nouvelle prolifération épithéliale de la profondeur. Dans cette partie, elle se trouve surtout à la périphérie où se fait l'accroissement. Il est très rare d'observer dans le tissu conjonctif la segmentation indirecte du noyau.

P. Reymond spécifie encore davantage le point de départ du néoplasme dans les formations glandulaires, en distinguant les carcinômes nés du tube excréteur qui auraient des cellules cylindriques dans leurs alvéoles, pendant que les tumeurs provenant des culs-de-sac glandulaires auraient des cellules polyédriques qui se rapprocheraient plutôt de la forme embryonnaire.

Péréwerseff admet que le néoplasme se développe dans l'estomac des glandes de la muqueuse et se propage de là, par les vaisseaux lymphatiques dans le tissu sous-jacent. D'après cet auteur, quand plusieurs glandes voisines subissent ce développement anormal, elles s'anastomosent par leurs saillies bourgeonnant-

tes et forment une sorte de réseau. Vient ensuite la néoplasie, qui suit en avançant le trajet des capillaires sanguins, mais en se développant dans les lymphatiques qui avoisinent ces vaisseaux. L'irritation produite par le néoplasme cause la tuméfaction de l'endothélium lymphatique, tuméfaction suivie de dégénérescence graisseuse et de mort.

D'autres auteurs n'ont pas toujours trouvé ce rapport entre les glandes dégénérées et le néoplasme. Tel est le cas de Fenger, de Copenhague, qui, dans 21 cas, aurait trouvé autour du carcinôme la muqueuse gastrique normale.

Cet auteur admet cependant que le squirrhe est, en apparence du moins, indépendant des glandes stomacales. Etudiant le cancer médullaire, il n'a trouvé que dans la moitié des cas une relation entre les glandes et la tumeur. Dans l'épithélioma à cellules cylindriques, il n'a jamais retrouvé le lien qui rattacherait son évolution aux glandes de l'estomac.

Placé entre les théories épithéliale et connective, Hagl propose un moyen terme qui se base malheureusement sur un fait rejeté par la science actuelle. Après avoir constaté le contenu épithélioïde des alvéoles carcinomateux, contenu qui semble dériver des glandes comme le veut Thiersch, Hagl note une augmentation de volume et une prolifération des éléments cellulaires dans le stroma qui avoisine la tumeur. Il prétend que l'examen attentif de préparations colorées à l'hématoxyline démontre que l'accroissement du néoplasme se fait par apposition de cellules épithélioïdes provenant des cellules connectives voisines. Le processus vital, beaucoup plus actif dans ce tissu que ne le comporterait une réaction inflammatoire pure et simple, éveil-

lerait déjà cette idée dans l'esprit, idée confirmée, du reste, par la présence aux confins du stroma et de la formation épithélioïde de formes de passage entre les cellules connectives et les vrais éléments cellulaires du carcinôme.

Ce double mode de croissance de la tumeur aux dépens de l'épithélium pour le début, aux dépens des cellules connectives pour la croissance ultérieure n'est pas admissible. Aussi, pour expliquer cette discordance, Hagl conclut en disant : « En réalité, le développement initial du carcinôme ne procède pas de l'épithélium ; on a à faire ici à un processus analogue à celui qui se passe dans la formation de l'épithélium normal : les deux sont un développement hétérologue des cellules du tissu conjonctif voisin. C'est à cela qu'il faut attribuer cette continuité entre l'épithélium de revêtement et la tumeur au début du développement de celle-ci. »

Les belles recherches de M. le professeur Jaques-L. Reverdin sur la greffe épidermique et les travaux des embryologistes modernes ont depuis longtemps fait justice de la théorie d'après laquelle l'épithélium proviendrait du tissu connectif, aussi ne nous attacherons-nous pas à réfuter les idées de Hagl que personne ne songerait à admettre actuellement.

Nous sommes conduit naturellement à passer maintenant dans le camp adverse, le plus ancien dans l'ordre historique. Nous aurons à citer ici en premier rang un des plus illustres fondateurs de la pathologie moderne, le professeur R. Virchow.

Voici comment le savant berlinois explique l'origine et la formation du carcinôme dans son premier travail sur ce sujet : « Dans un endroit quelconque du corps,

apparaît, par suite de modifications nutritives, un exsudat gélatineux dans lequel se fait le plus souvent une prolifération de cellules qui se développent dans deux directions, formant ou du tissu conjonctif ou des cellules qui ne peuvent plus devenir tissu conjonctif et constituent les éléments épithélioïdes de la tumeur. »

Dans un mémoire postérieur (1858), Virchow admet que les cellules carcinomateuses proviennent des cellules préexistantes du tissu conjonctif et ont, par conséquent, une descendance légitime.

Förster se déclare aussi partisan de l'origine connective du carcinôme.

D'après E. W. Hœber, il existe certainement dans un carcinôme développé au milieu du tissu conjonctif, des formes épithéliales qui ne dépendent en rien des glandes préexistantes. On y trouve, en effet, des espaces fusiformes et fermés de toutes parts, remplis d'épithélium et des cellules épithéliales disséminées dans l'entrelacement des fibres élastiques. Ces espaces sont tapissés d'endothélium : ou bien celui-ci produirait la cellule cancéreuse, ou bien celle-ci y proviendrait du dehors. Mais l'endothélium est de nature connective et la migration épithéliale n'est pas prouvée. Hœber conclut de là que les éléments cellulaires de forme épithéliale répandus dans le tissu conjonctif sont le fait d'une rétrocession de ce tissu à un état plus jeune, c'est-à-dire un phénomène analogue à l'inflammation.

Köster, comme nous l'avons vu plus haut, admet que la cellule carcinomateuse provient de la multiplication de l'endothélium de la paroi lymphatique.

Pour cet auteur, comme pour Virchow, le développement épithélial du carcinôme ne serait qu'une appa-

rence et la relation de cette tumeur avec l'épithélium préexistant s'expliquerait de la manière suivante : les foyers cancéreux développés ou aux dépens des éléments fixes du tissu conjonctif (Virchow) ou de l'endothélium des vaisseaux lymphatiques (Köster) feraient irruption vers les masses épithéliales voisines et se relieraient de cette manière à celles-ci.

Quant aux altérations de la muqueuse dans les parties de l'estomac plus éloignées du néoplasme, les auteurs varient aussi dans leur manière de voir. La plupart admettent toujours un certain degré d'inflammation chronique dans l'organe atteint de néoplasme. Il suffira de se rapporter à ce que nous disions plus haut, en relatant les idées émises sur le développement de la tumeur que nous étudions.

Nous citerons encore ici Mathieu qui a constaté que le cancer de l'estomac s'accompagne habituellement de gastrite interstitielle avec dégénérescence des éléments glandulaires.

Pour cet auteur, le carcinôme de l'estomac est dû à une modification glandulaire et les lésions du tissu conjonctif paraissent le plus souvent marcher de pair avec les lésions glandulaires épithéliales.

Voici du reste les conclusions de son intéressant mémoire. Nous les citons in extenso, ce travail étant le plus important que nous ayons trouvé sur un sujet qui confine de très près au nôtre et nos recherches nous ayant donné sur quelques points des résultats quelquefois différents et quelquefois plus précis. La comparaison sera ainsi plus facile à établir :

« 1° Dans le cancer de l'estomac, il y a le plus souvent des lésions destructives ou dégénératives étendues de la muqueuse en dehors des points où siège la tumeur

maligne. Ces lésions peuvent exister alors que rien ne les révèle à l'examen macroscopique.

2° C'est sans doute à ces lésions diffuses de la muqueuse qu'il faut attribuer la disparition de l'acide chlorhydrique et de la pepsine dans le suc gastrique des cancéreux.

3° La gastrite interstitielle avec atrophie d'un nombre considérable de glandes se rencontre très souvent. Les éléments glandulaires ont subi le plus souvent, non seulement à la limite de la tumeur, mais même à distance, une modification régressive qui rappelle ce que l'on voit dans le polyadénôme gastrique.

4° L'épithélioma et le carcinôme gastrique peuvent dériver de ces transformations adénomateuses des glandes. Il peut se faire aussi que les cellules glandulaires se transforment directement sur place en cellules atypiques carcinomateuses.

5° Les lésions interstitielles de la charpente conjonctive interglandulaire se montrent parallèlement aux lésions glandulaires. Elles sont plus ou moins accentuées. Elles consistent, au début tout au moins, en une infiltration par des éléments embryonnaires arrondis ou aplatis (épithélioïdes). Il est possible qu'elles aient aussi leur rôle dans la pathogénie du carcinôme.

Quoiqu'il en soit, gastrite interstitielle et cancer évoluent parallèlement et successivement, de même que dans certains cas de cancer primitif du foie, évoluent parallèlement ou successivement le carcinôme nodulaire et la cirrhose. »

Par contre, d'autres auteurs n'ont vu que rarement ou même jamais la muqueuse de l'estomac se modifier dans les cas de cancer de cet organe. Orth, par exemple, admet que souvent elle n'est que très légè-

rement atteinte. Dans quelques cas, cet auteur a vu une inflammation chronique productive au voisinage des tumeurs ou des ulcérations.

Cet aperçu historique nous montre que le plus grand nombre des pathologistes qui ont étudié le carcinôme de l'estomac, admettent que cette tumeur se développe à la suite de modifications particulières des glandes de la muqueuse et même d'éléments particuliers de ces glandes (cellules principales, Waldeyer, Ebstein). La membrane propre se rompt, les cellules épithéliales devenues éléments de la tumeur envahissent les espaces vasculaires voisins et s'y développent. Leur accroissement numérique produit dans la musculaire de la muqueuse des brèches par lesquelles la tumeur pénètre dans la sous-muqueuse où elle prend son plus grand développement, grâce à la structure particulière du tissu qui la compose.

En même temps que la tumeur accomplit ces progrès, toute la muqueuse de l'organe subit, à des degrés variables, les modifications propres à la gastrite interstitielle chronique.

OBSERVATIONS MICROSCOPIQUES

Nous avons examiné sept cas de carcinôme de l'estomac ; cinq sont primitifs et siégeaient au pylore, à la petite courbure et au cardia ; les deux autres sont secondaires, un propagé de l'œsophage et l'autre du foie.

Etudions d'abord les tumeurs primitives.

Nous ne nous arrêterons pas à des considérations sur leur aspect macroscopique, pas plus que sur les lésions que l'on constate à l'œil nu dans les tuniques de l'estomac : tous ces points sont traités d'une façon suffisante dans les ouvrages didactiques. Nous relèverons cependant un fait indiqué par Ebstein au sujet du rapport avec la muqueuse des petits nodules isolés que l'on constate autour de la tumeur principale. « On voit souvent, dit-il, à quelque distance du bord de la tumeur des noyaux logés dans la sous-muqueuse et *ces noyaux n'ont aucun rapport avec la muqueuse qui les recouvre.* » Ce fait, facile à constater, met déjà sur la voie de ce que montrera en ces points l'examen microscopique.

Voici les constatations que l'on peut faire dans les coupes traitées comme nous l'avons dit plus haut :

1° *Séreuse et sous-séreuse.* — Nous avons peu de choses à dire de ces deux parties de l'estomac. Elles sont épaissies par la formation de tissu conjonctif nouveau constitué par une trame de fibres connectives avec infiltration de petites cellules rondes en quantité variable. Il n'est pas rare d'y trouver des lymphatiques envahis par le néoplasme jusqu'immédiatement sous la séreuse. La façon de se comporter de la tumeur ne présente ici rien de particulier.

Les vaisseaux sanguins, les veines surtout renferment une assez grande quantité de sang (stase) et les artères, au voisinage de la tumeur, présentent très nettement les lésions de l'endartérite oblitérante.

En résumé, nous avons ici les lésions de la péritonite chronique qui cause les adhérences avec les organes voisins, constatées dans quelques cas.

2° *Musculeuse.* — Cette tunique est notablement épaissie dans les points situés immédiatement au voisinage de la tumeur. Cette hypertrophie est due à deux causes : à l'augmentation des fibres musculaires lisses et à la prolifération cellulaire connective qui se fait autour des vaisseaux entre les faisceaux musculaires. Il n'est pas rare de trouver ici les veines et les vaisseaux lymphatiques remplis par des bouchons néoplasiques pendant que les vaisseaux encore indemnes sont gorgés de sang. Les mêmes lésions que nous avons indiquées pour la sous-séreuse se trouvent ici dans les artères.

3° *Sous-muqueuse.* — En se rapprochant de cette partie de la paroi stomacale, l'infiltration cellulaire dans le tissu conjonctif augmente. De plus, près des vaisseaux, au moment où ceux-ci franchissent la mus-

culaire de la muqueuse, on trouve fréquemment des amas cellulaires, formés d'éléments plus petits que les cellules connectives ordinaires. Ces éléments se colorent par le carmin à l'alun comme les éléments du tissu lymphoïde et sont en continuité directe avec les formations lymphoïdes de la muqueuse par l'intermédiaire de traînées périvasculaires qui réunissent ces amas les uns aux autres. L'aspect microscopique de ces formations, le mode de groupement de leurs éléments, la continuité directe entre elles et leur manière de se comporter vis-à-vis des réactifs colorants, nous engageant à admettre que nous sommes ici en présence d'une hypertrophie notable des follicules lymphatiques de l'estomac.

C'est dans la sous-muqueuse que l'on voit le néoplasme atteindre son plus grand développement dans les parties périphériques de la tumeur tout au moins. C'est là que siègent ces nodules signalés par Ebstein, nodules dont nous avons parlé plus haut. Le néoplasme occupe ici des alvéoles arrondis formés par les vaisseaux envahis; il y dessine ce réseau étoilé, ramifié et anastomosé que tous les auteurs considèrent comme des lymphatiques remplis des éléments de la tumeur. Ce sont là les deux principaux aspects fournis par l'examen microscopique. Les vaisseaux sanguins, au voisinage du néoplasme se comportent comme nous l'avons vu plus haut dans la sous-séreuse.

Quant aux alvéoles où se logent les cellules carcinomateuses, il est facile de se rendre compte que ce sont des vaisseaux lymphatiques et sanguins dilatés : la structure de leur paroi et leur revêtement interne, tout l'indique. On y voit ces couches concentriques de

tissu connectif et élastique avec quelques fibres musculaires lisses, tapissées du côté de la cavité par un revêtement de cellules plates, un endothélium. Nous avons souvent constaté que, probablement à la suite de l'irritation causée par l'embolie néoplasique, l'endothélium se tuméfie, et, de plat qu'il était, devient cubique et même cylindrique, de sorte que la section optique du vaisseau ainsi modifié ressemble à s'y méprendre à la lumière d'un tube glandulaire. Mais la persistance des autres parties de la paroi en décèle aisément la nature.

Nous avons pu constater ce fait dans des cas où nous avons sûrement à faire à un carcinôme vrai et non à un endothélioma, d'après les caractères observés. Il est vrai que d'après les travaux embryogéniques sur la provenance de beaucoup de revêtements que l'on nomme encore endothéliaux (cœur, péritoine), ce fait n'est plus si extraordinaire qu'il pourrait le paraître au premier abord.

La *muqueuse* est la partie la plus importante de l'organe. Nous en ferons un examen minutieux, notant soigneusement chaque point en particulier, parce que c'est surtout des modifications pathologiques de cette tunique de l'estomac que dérivent les symptômes cliniques de l'affection redoutable qui nous occupe. Bien établir la lésion, c'est bien définir la valeur réelle du symptôme; nous aurons ainsi, en cas de réussite, rendu service à la clinique, cet aboutissant ultime de toutes les sciences médicales.

a) *Altérations glandulaires.* — Les modifications glandulaires qui accompagnent le développement du carcinôme stomacal peuvent se grouper en deux espèces, une caractérisée par des phénomènes de proli-

fération et d'accroissement, et l'autre, par l'atrophie des glandes et leur disparition complète.

Ces phénomènes n'ont ni la même importance, ni la même durée pour les deux ordres de glandes stomacales : la prolifération glandulaire n'existe pour ainsi dire pas pour les glandes peptiques. Celles-ci subissent plutôt d'emblée des modifications régressives et sont détruites rapidement pendant que dans les glandes muqueuses, les signes de multiplication sont beaucoup plus nets et de plus longue durée. Mais quelle que soit la façon de se comporter des glandes stomacales, dès l'apparition du néoplasme, le sort final en est le même : elles finissent par disparaître complètement.

La justification de ces propositions est facile à établir par la description des préparations microscopiques de la muqueuse stomacale.

Dans l'estomac normal, la couche glandulaire se compose de glandes en tube rangées les unes à côté des autres, perpendiculairement à la surface de la muqueuse et séparées et soutenues par une faible trame de tissu conjonctif. Ces glandes donnent lieu rarement à des prolongements ou à des diverticules latéraux pleins ou pourvus d'une lumière. On ne voit jamais leur extrémité inférieure se recourber. La lumière glandulaire très étroite a toujours le même calibre dans toute sa longueur, et l'on ne trouve jamais des formations kystiques ou des glandes rappelant à la section optique les glandes en grappe, telles qu'elles existent dans le duodénum, par exemple (glandes de Brunner). Toutes les glandes gastriques, glandes muqueuses et glandes à pepsine, sont des glandes en tube pures ; elles ne présentent, chez l'homme adulte

et normal, ni traces de prolifération, ni traces de dégénérescence ou de disparition ; elles ont, comme toutes les glandes, une membrane propre assez facile à distinguer, sur laquelle reposent les éléments sécrétoires épithéliaux.

Dans le carcinôme stomacal, l'aspect des glandes est complètement différent. Les modifications qu'elles éprouvent peuvent se grouper en diverses catégories, en rapport avec les transformations dont nous parlons plus haut.

Pendant l'accroissement et la prolifération glandulaires, ces modifications sont les suivantes :

- a) L'allongement ;
- β) Le bourgeonnement ;
- γ) La production de bourgeons solides ou creux ;
- δ) La transformation kystique.

a) L'allongement glandulaire est très facile à constater. Normalement, les glandes stomacales sont rectilignes, tandis que dans le carcinôme, de même que dans d'autres états pathologiques de l'estomac, elles sont très souvent déviées, contournées, et leur extrémité inférieure se recourbe au point de prendre une direction parallèle à la musculaire de la muqueuse sur une étendue notable.

Ce fait est plus facile à constater dans les glandes à pepsine pour lesquelles il constitue la modification principale de cette période.

β) En même temps qu'elles s'allongent, les glandes sont le siège fréquent d'un bourgeonnement dont on peut suivre tous les stades, de la simple bosselure de la paroi jusqu'à la formation de tubes glandulaires secondaires, en passant par la phase de bour-

geons pleins d'abord et creux ensuite. Ce bourgeonnement se voit surtout quand la lumière glandulaire est restée perméable et que la glande continue à sécréter

γ) On observe de plus, dans quelques cas, des figures dues à la segmentation des glandes stomacales perpendiculairement à leur axe. Il n'est pas rare non plus de voir, dans la profondeur de la muqueuse, les figures de sortes d'acini groupées ensemble sous forme de lobules — figures dues aux sections optiques des extrémités glandulaires recourbées et ramifiées — preuve évidente d'une multiplication intense.

δ) Dans les cas où la lumière glandulaire vient à être obstruée par suite de la prolifération du tissu conjonctif que nous décrirons plus loin, les produits de sécrétion retenus dans la glande s'y accumulent, distendent les parois de la cavité en aplatissant plus ou moins l'épithélium de revêtement et causent ainsi la formation de kystes de dimensions variables.

Toutes ces transformations, comme nous l'avons déjà dit plus haut, ont pour siège principal les glandes muqueuses. Elles se retrouvent, mais beaucoup plus rarement et à un degré moindre dans les glandes à pepsine, chez lesquelles, on voit quelquefois, outre l'allongement, une dilatation de la lumière glandulaire.

Un fait important à noter, c'est que, *pendant tout le temps que se produisent ces modifications, la membrane propre des glandes persiste*. Nous l'avons toujours constaté et même assez facilement. Elle donne même aux sections des tubes glandulaires un aspect tellement caractéristique qu'on ne peut les confondre, avec quelque habitude, avec les alvéoles carcinomateux qui les avoisinent.

Ces modifications dans les glandes, avec prolifération et transformations variées, sont suivies très rapidement de la disparition de ces organes. A mesure que le néoplasme étend ses ravages, causant des gênes notables de la circulation et, par suite de la nutrition, on voit d'abord les cellules subir la tuméfaction trouble et la dégénérescence graisseuse ; elles se désagrègent peu à peu et enfin disparaissent. Ceci se constate facilement, surtout dans le revêtement des parois des glandes qui ont subi la transformation kystique.

Dans les glandes à pepsine, les cellules subissent aussi ces mêmes dégénérescences, qui y paraissent beaucoup plus tôt que dans les glandes muqueuses.

D'autre part, la prolifération constante et toujours plus active du tissu interstitiel comprime les glandes, les aplatit, les fait disparaître peu à peu. On constate assez souvent, dans la partie appelée par Virchow, zone indifférente de la tumeur, des tractus connectifs se continuant dans la profondeur avec des culs-de-sac glandulaires atrophiés, mais dans lesquels on peut cependant reconnaître encore la lumière glandulaire, un épithélium aplati et fortement dégénéré et *la membrane propre sur laquelle repose cet épithélium, membrane qui s'est conservée intacte.*

b) *Modifications du tissu conjonctif.* — Concurremment à ces lésions glandulaires, le tissu conjonctif prolifère abondamment, non seulement dans le voisinage immédiat de la tumeur, mais aussi dans tout l'organe. De nombreuses petites cellules rondes embryonnaires apparaissent dans ce tissu et se transforment peu à peu en cellules adultes. Cette prolifération produit au pourtour du néoplasme, la zone

indifférente de Virchow. D'autre part, l'augmentation qu'elle donne à tout le tissu interstitiel se traduit à la surface de la muqueuse par des productions papillaires très développées et visibles nettement à l'œil nu. La structure en est très simple : une charpente de tissu fibrillaire supportant une quantité de petites cellules rondes. Les orifices glandulaires enfouis au fond des replis formés par ces papilles sont obstrués par celles-ci dans le cas où elles prennent un grand développement. C'est alors que se forment les kystes dont nous avons parlé plus haut, kystes plus fréquents dans les glandes muqueuses, principalement parce que cette prolifération connective est le plus développée dans la région pylorique, siège de prédilection des néoplasmes que nous étudions.

Les formations lymphoïdes de la muqueuse sont aussi le siège d'une prolifération analogue. Chacun sait qu'à l'état normal, il existe dans les parties profondes de la muqueuse, des follicules solitaires rudimentaires. Ces formations, sous le coup de l'irritation produite par le néoplasme, se mettent à proliférer, deviennent volumineuses, la prolifération cellulaire se continue le long des vaisseaux à travers la musculaire de la muqueuse. Ainsi se trouve établie la relation entre ces formations anciennes et les nouvelles que nous avons signalées dans quelques cas dans la sous-muqueuse.

c) *Altérations vasculaires.* — La vascularisation de la muqueuse gastrique subit, par le fait de l'envahissement de la tumeur, des modifications profondes que nous grouperons sous deux chefs : lésions organiques et troubles mécaniques.

L'endarterite oblitérante signalée dans la sous-muqueuse existe aussi dans la muqueuse ; les modifications de l'endothélium (transformation cylindrique) se retrouvent dans les vaisseaux où siège la tumeur. D'autre part, la pénétration du néoplasme obstruant des territoires vasculaires étendus, il s'en suit que les vaisseaux restés perméables sont gorgés de sang en stagnation.

Dans les lymphatiques, une chose est à noter spécialement : c'est que dans les points de la muqueuse correspondant aux endroits de la sous-muqueuse envahis par la tumeur, les lymphatiques sont très dilatés. On y trouve fréquemment des bouchons hyalins, preuve évidente des troubles circulatoires. Cette dilatation vasculaire, précédant l'envahissement par le néoplasme, a certainement pour effet d'en faciliter l'accès dans les parties de l'organe encore intactes.

Cette question des troubles circulatoires consécutifs au développement du carcinôme, nous amène à étudier l'un des points les plus importants de notre travail, celui sur lequel notre opinion diffère le plus de celle des auteurs qui ont travaillé le sujet avant nous.

d) *Progression du carcinôme dans la muqueuse gastrique.* — L'exposé historique que nous avons fait dans notre première partie montre que, pour la plupart des pathologistes, le carcinôme part des glandes de la muqueuse, qui, sous l'influence de causes encore inconnues, se mettraient à proliférer dans la profondeur. Cette prolifération causerait la rupture de la membrane propre glandulaire, l'épithélium rendu libre ferait irruption dans le tissu conjonctif et pénétrerait ensuite dans la sous-muqueuse, dont le tissu conjonc-

tif lâche se prêterait beaucoup mieux au développement de la tumeur. Il ne resterait qu'un pont très limité qui relierait aux glandes altérées la néoplasie de la sous-muqueuse (Waldeyer).

Ceci peut arriver pour le point de départ de la tumeur, mais la constatation n'en peut être faite que sur des préparations de carcinômes très jeunes et les nôtres provenaient de tumeurs déjà avancées. Voici, en effet, ce que nous avons pu observer.

En examinant la tumeur sur ses bords, on constate qu'elle envahit de proche en proche d'abord la sous-muqueuse et y acquiert un grand développement. Aux points correspondants de la muqueuse, il peut à ce moment ne pas y avoir encore trace de néoplasme. Plus près des endroits où toute la paroi de l'organe est envahie, on voit, au-dessus de la musculaire de la muqueuse, de petits foyers de tumeur ou des vaisseaux lymphatiques remplis de cellules carcinomateuses. On trouve ces petits foyers dans le tissu connectif, entre les culs-de-sac glandulaires avec lesquels ils n'affectent jamais de rapports de continuité. On les en distingue facilement par leur coloration plus intense, par l'absence de membrane propre et, dans quelques cas aussi, par la structure des parois des alvéoles et la nature de leur revêtement.

Quel est le rapport de ces nodules de la muqueuse avec les foyers de la sous-muqueuse? Voici de quelle façon il est établi : aux endroits où les vaisseaux sanguins franchissent la musculaire de la muqueuse pour passer dans la couche glandulaire, on voit dans les gaines lymphatiques prévasculaires les éléments de la tumeur en voie de prolifération. Ils forment des cordons pleins qui dilatent et remplissent ces espaces,

remontent vers la muqueuse et atteignent enfin la couche glandulaire profonde. Là ils envoient entre les culs-de-sac des glandes, en les écartant, des ramifications qui envahissent peu à peu les vaisseaux du tissu conjonctif en prolifération. La preuve que ces espaces par où chemine la tumeur sont bien de nature lymphatique est fournie, outre la disposition anatomique bien connue, par le fait que c'est toujours aux points où débouchent ces conduits au-dessus de la musculaire de la muqueuse que se trouvent les formations lymphoïdes hypertrophiées que nous signalons plus haut.

Telle est, à notre avis, la manière dont se fait la progression d'un carcinôme dans la muqueuse stomacale : la tumeur part de la sous-muqueuse, remonte dans les espaces lymphatiques le long des vaisseaux sanguins et arrive dans la couche glandulaire. Ici son développement ultérieur ne présente rien de particulier à noter. L'envahissement des vaisseaux se fait de bas en haut, vers la surface de la muqueuse. L'irritation produite par ces éléments étrangers retentit sur le tissu conjonctif, dont elle cause une abondante prolifération, près du néoplasme surtout. La gêne circulatoire produite par ces obstructions vasculaires cause la mort des éléments épithéliaux glandulaires, pendant que la compression exercée sur les glandes les fait disparaître à leur tour. Il ne reste plus alors dans ces points que le néoplasme, qui subira après son stade d'accroissement, les modifications régressives, dégénérescence et ulcération dont nous n'avons rien de particulier à dire ici.

Avant de commencer la discussion des résultats que nous avons obtenus et d'en donner l'interprétation, nous allons dire deux mots sur l'origine du carcinôme de l'estomac en indiquant les points sur lesquels nous partageons la manière de voir des auteurs des théories en vogue actuellement.

Nous sommes de l'avis des pathologistes qui admettent que le carcinôme épithélial prend son point de départ dans les éléments de la muqueuse stomacale, les glandes particulièrement.

Quelle cause produit cette prolifération épithéliale atypique? il est bien difficile de le dire; cependant certaines circonstances peuvent favoriser le développement du néoplasme. Il est avéré que certains états pathologiques antérieurs de la muqueuse gastrique, les ulcérations, par exemple, peuvent être quelquefois le point de départ de carcinômes. Lors de la cicatrisation de ces lésions, il peut arriver, comme Hauser l'a démontré, que des éléments épithéliaux de la muqueuse, des culs-de-sac glandulaires particulièrement, soient englobés dans la cicatrice et forment des îlots, qui, ravis à leur fonction première, peuvent se développer plus tard d'une manière atypique et devenir le point de départ d'un néoplasme.

Biach a aussi observé un fait semblable. Nous-même, dans un cas de carcinôme ulcéré du pylore,

nous avons vu au voisinage de la tumeur deux enfoncements irréguliers de la muqueuse, ressemblant à des ulcères cicatrisés, ce qui s'est du reste vérifié à l'examen microscopique.

Dans les parties de la sous-muqueuse correspondant à ces points, le néoplasme avait atteint un développement beaucoup plus intense que dans les parties voisines recouvertes par une muqueuse encore saine en apparence. Là il ne formait que des noyaux isolés envoyant leurs prolongements par les voies lymphatiques dans la muqueuse. Ce fait, sans être une confirmation absolue de la théorie de Hauser, semble pourtant plaider en sa faveur.

Au reste, les cas de carcinômes formés à la suite d'ulcérations avec inclusion épithéliale sont assez fréquents et dans des organes variés (mal perforant, ulcères variqueux, fistules osseuses, ulcères de la langue, déchirures du col utérin) pour qu'une origine analogue puisse être invoquée, dans quelques cas tout au moins, pour le carcinôme de l'estomac.

Cette manière de voir est partagée par plusieurs auteurs.

D'après Zenker (*Berlin. Klin. Wochensch.* 1882) le mode d'évolution clinique de la majeure partie des cancers de l'estomac doit faire conclure à la préexistence d'un ulcère.

Litten a vu assez souvent, dans les autopsies de cancéreux, des points rétractés dans l'estomac qui, histologiquement, rappellent un ancien ulcère.

Il est vrai que d'autres auteurs, Quincke, par exemple, disent que c'est l'exception.

A notre avis, cette origine est plus fréquente que la provenance du carcinôme d'un polyadénome gas-

trique. Si ces tumeurs peuvent, comme il est probable, être dans quelques cas le point de départ du carcinôme, leur excessive rareté comparée à la fréquence relative du cancer, montre bien qu'il faut admettre d'autres modes de développement pour celui-ci.

Partie de la muqueuse, la jeune tumeur pénètre immédiatement dans la profondeur par des chemins préformés, ainsi que le prouve l'observation de M. le professeur Zahn.

Dans le cas d'épithélioma à cellules cylindriques du pylore au début, qu'il a eu l'occasion d'observer, M. Zahn a constaté la présence d'un tractus fibreux qui, de la surface, descendait obliquement vers la musculaire en passant dans la muqueuse entre les culs-de-sac de glandes en tubes et de glandes en grappes. Ce tractus contenait des vaisseaux lymphatiques dilatés dans sa partie supérieure. Dans la profondeur, il aboutissait à une tumeur formée d'alvéoles anastomosés, remplis de cellules cylindriques dans les alvéoles les plus jeunes et polyédriques dans les plus anciens et les plus profonds.

Pour expliquer cette pénétration de la tumeur dans la musculuse sans que les couches superficielles fussent très modifiées, M. le professeur Zahn se fonde sur des conditions anatomiques. Cette direction oblique du tractus fait supposer que la pénétration de l'épithélium s'est faite le long d'une artère, celles-ci entrant, comme on le sait, obliquement dans la muqueuse et étant toujours accompagnées de vaisseaux lymphatiques. Les cellules épithéliales, après avoir pénétré dans les lymphatiques descendent avec le courant dans la musculuse. Dans ce cas particulier, elles ne se répandaient pas dans la sous-muqueuse.

L'artère n'a pas été vue à cause de la petitesse de ces vaisseaux dans ces points et de la quantité d'alvéoles qui l'entouraient, mais la présence en est rendue très probable par le fait que dans le tractus fibreux se trouvaient des lymphatiques avec leur contenu normal.

En résumé, les causes immédiates qui expliquent la pénétration de l'épithélium dans la profondeur sont, ou bien une disposition anatomique congénitale, comme dans le cas de M. le professeur Zahn, ou bien une disposition acquise par des processus pathologiques antérieurs, comme dans l'hypothèse de Hauser et d'autres auteurs.

Arrivé dans la sous-muqueuse, le carcinôme y acquiert un rapide développement, grâce à la structure de cette couche, qui favorise singulièrement l'extension de la tumeur. Ajoutez à cette structure les frottements auxquels cette membrane de l'estomac est perpétuellement exposée, grâce aux contractions de la musculaire de la muqueuse et de la musculeuse propre, frottements qui doivent jouer un grand rôle dans la dissémination des éléments cellulaires de la tumeur, et nous comprendrons les constatations faites à l'examen microscopique.

Quelle est la marche ultérieure de la tumeur ? Nos recherches nous ont fait voir que le carcinôme, descendu dans la sous-muqueuse, envahit d'abord cette couche de la paroi stomacale. De là il remonte dans la direction de la muqueuse pour y former des foyers secondaires. Ce trajet se fait par voie lymphatique et à des endroits déterminés soit le long des vaisseaux sanguins dans les espaces périvasculaires, soit aux

endroits où la musculaire de la muqueuse est traversée par les vaisseaux lymphatiques.

Ce mode de propagation tel que nos préparations nous le montrent semble de prime abord entièrement contraire à ce que l'on sait de la progression des tumeurs dans les vaisseaux : celle-ci se fait toujours dans le sens de la moindre résistance, donc dans le sens du courant. Or, la circulation lymphatique normale de l'estomac se fait de la muqueuse vers la profondeur, et, d'après nous, la tumeur procède de la sous-muqueuse vers la muqueuse, ce qui est exactement le contraire. Un instant de réflexion montrera que notre opinion se justifie parfaitement et que les faits constatés sont faciles à expliquer.

La circulation lymphatique dans les parois de l'estomac se fait de la muqueuse vers la séreuse comme direction générale, nous l'accordons, quand aucun obstacle n'est fait à cette circulation, et, c'est pour cela qu'au début, le carcinôme descend par cette voie de la muqueuse dans la sous-muqueuse, mais plus tard ? Tous les observateurs — quelle que soit leur manière de voir concernant le point de départ et le mode d'évolution ultérieur de la tumeur — reconnaissent la rapidité avec laquelle le néoplasme se développe dans la sous-muqueuse en envahissant le réseau lymphatique qui s'y trouve. Dès cet instant, la circulation de la lymphe ne peut plus se faire dans ces vaisseaux obstrués et le courant revenant de la muqueuse doit, conformément aux lois de la circulation se renverser dans les branches collatérales encore libres. Il prendra alors la marche ascendante rétrograde suivie, d'après nos constatations, par le néoplasme dans son développement et l'on peut ainsi se convaincre que, ici

encore, malgré une contradiction apparente, l'accroissement de la tumeur a suivi la loi générale. *Descente dans la sous-muqueuse au début, ascension vers la muqueuse pour le développement ultérieur, les deux dans le sens du courant lymphatique, telle est la marche du carcinôme dans l'estomac.*

Cette manière de voir n'est pas une pure spéculation de théoricien : la dilatation des lymphatiques de la muqueuse dans les points correspondants à ceux de la sous-muqueuse envahis par le néoplasme et la présence de bouchons hyalins dans ces lymphatiques dilatés montrent qu'il s'est produit ici des troubles circulatoires importants et même de la stase. Cette dilatation vasculaire précédant le renversement du courant circulatoire rend encore plus facile l'ascension du néoplasme dans la muqueuse. L'explication de la contradiction apparente qui semble exister ici a déjà été fournie par v. Recklinghausen dans son mémoire sur l'embolie par transport rétrograde.

Ce même raisonnement, appliqué aux idées des auteurs qui font dériver l'accroissement du carcinôme de la pénétration et de la prolifération des éléments épithéliaux glandulaires dans le tissu conjonctif après rupture de la membrane propre des glandes, montre que leur manière de voir est contraire à cette théorie.

Ils doivent admettre, comme nous, le renversement de la circulation lymphatique à la suite de l'extension rapide du carcinôme dans la sous-muqueuse. La conséquence qu'ils doivent subir fatalement est que la propagation vers la sous-muqueuse des éléments cellulaires provenant des glandes altérées, lors du développement ultérieur de la tumeur se fait en sens inverse du courant qui existe à ce moment dans les voies

lymphatiques restées perméables. La théorie qui paraît la plus logique à première vue est en somme celle qui prête le plus le flanc à la critique.

Dans la muqueuse, le carcinôme forme les noyaux que nous y avons constatés ; ces noyaux qui se trouvent à la périphérie de la tumeur première sont donc secondaires à celle-ci et produits par voie indirecte. Ils se confondent avec elle dans leur croissance ultérieure.

Cette opinion est en contradiction avec celle des pathologistes, pour lesquels ces nodules carcinomateux secondaires que l'on trouve à la périphérie du foyer primitif sont, ou la conséquence du développement de celui-ci dans la muqueuse, ou le produit des modifications des glandes, de sorte qu'en réalité, ces noyaux secondaires ne seraient pas produits par voie indirecte, mais plutôt par voie directe.

A la périphérie du carcinôme et à quelque distance de cette tumeur, les glandes subissent des modifications, agrandissement, prolifération, qui pourraient plaider en faveur de l'opinion qu'elles contribuent à l'accroissement du néoplasme. Nos recherches nous prouvent qu'il ne peut en être ainsi. Nous avons démontré que les modifications glandulaires autour du carcinôme et spécialement autour des noyaux secondaires de la tumeur sont consécutives à la pénétration du néoplasme dans la muqueuse. Jusqu'à un certain point, la prolifération de ces glandes peut être envisagée comme une inflammation parenchymateuse glandulaire qui n'est pas sans quelque analogie avec la pneumonie desquamative autour des foyers néoplasiques du poumon, telle que l'admet M. le professeur Zahn dans son traité des tumeurs. Les modifications

régressives, par contre, peuvent être déterminées par le développement ultérieur du carcinôme et les troubles circulatoires lymphatiques et sanguins causés par la présence de la tumeur dans la sous-muqueuse et le long des vaisseaux qui vont de cette couche à la muqueuse ou en reviennent.

Deux faits plaident surtout contre la théorie opposée admise jusqu'à présent : *la persistance de la membrane propre pendant les modifications des glandes et la disparition finale de ces organes.*

On pourrait nous objecter que les cellules des culs-de-sac glandulaires et celles du carcinôme ont une telle ressemblance entre elles que souvent on ne pourrait les différencier ; que, d'autre part, il est possible, malgré nos constatations sur la persistance de la membrane propre, qu'elle ait manqué dans quelques points suffisants pour permettre l'irruption des cellules épithéliales dans le tissu conjonctif.

A cela nous répondrons d'abord qu'il est peu probable que les glandes en voie de dégénérescence et de disparition puissent être la source d'accroissement d'un néoplasme qui se développe d'une manière si intense et si rapide.

En outre, d'après les hypothèses que nous avons citées dans la première partie de notre travail, la membrane propre des culs-de-sac glandulaires en voie de prolifération disparaîtrait complètement et non pas seulement sur quelques points limités.

Si, de plus, nous pouvons établir que les glandes de l'estomac présentent exactement les mêmes modifications dans des cas de carcinômes de cet organe, où elles n'ont certainement contribué en rien à l'accroissement de la tumeur, nous serons autorisé à affirmer

que ces glandes n'ont aucun rapport de causalité avec le néoplasme en voie d'accroissement et d'extension, et que les modifications qu'on y constate sont l'effet et non la cause de la présence de la tumeur.

Cette preuve est facile à fournir par les deux cas de carcinôme secondaire de l'estomac que nous avons étudiés.

Il est certain que ces tumeurs, nées dans d'autres organes et se propageant à l'estomac, n'empruntent rien à celui-ci, à part le substratum nécessaire à leur développement. Et cependant les glandes et tout l'ensemble de la muqueuse gastrique se comportent exactement comme lorsque le néoplasme est primitif.

Mais, exposons d'abord nos cas.

Dans le premier, continué de l'œsophage, comme nous l'avons dit, il s'agit d'un épithélioma pavimenteux de la partie inférieure de cet organe. La tumeur a envahi par continuité les parois de l'estomac et s'y est développée en conservant ses caractères primitifs. Relater les lésions de la muqueuse dans ce cas, serait redire ce que nous avons longuement exposé plus haut : la multiplication, les modifications et la disparition des glandes, la persistance de la membrane propre, les réactions du tissu conjonctif, les troubles vasculaires sanguins et lymphatiques, tout, en un mot, y est parfaitement semblable. Mais on ne trouve nulle part dans l'estomac normal de grandes cellules plates, à noyau nettement accusé, comme elles existent dans les épithéliomas de l'œsophage. Aussi a-t-il été aisé dans ce cas de faire la part de ce qui revient à l'épithélium glandulaire et de ce qui appartient à la tumeur.

Le néoplasme, pénétrant par la sous-muqueuse,

remonte par les vaisseaux lymphatiques et les espaces lymphatiques périvasculaires jusque dans la muqueuse; ici il pousse des prolongements ramifiés dans le tissu conjonctif en voie de prolifération. Celui-ci refoule les culs-de-sac glandulaires, les sépare les uns des autres, les aplatit et les fait disparaître par compression. La membrane propre des glandes est toujours nettement visible jusqu'au moment de leur disparition et nulle part elle ne fait défaut.

Dans le second cas, la tumeur primitive siège dans le vésicule biliaire et, après avoir envahi le tissu propre du foie, elle s'est continuée par contiguïté dans l'estomac devenu adhérent au niveau de sa petite courbure.

Ici encore, les lésions glandulaires sont les mêmes que dans tous les autres cas. Quant à la tumeur, elle pénètre de la séreuse vers la muqueuse par les vaisseaux lymphatiques et les veines; elle atteint comme toujours son plus grand développement dans la sous-muqueuse, et passe de là dans la muqueuse par les espaces périvasculaires. Elle se comporte vis-à-vis des glandes comme nous l'avons vu dans le cas précédent. Notons encore ici la persistance de la membrane propre des culs-de-sac glandulaires jusqu'à la disparition des glandes elles-mêmes.

Les constatations faites dans ces deux derniers cas où le rôle des glandes stomacales ne peut être douteux, l'entière analogie des altérations glandulaires dans les cas de tumeur primitive et de tumeur secondaire, prouvent la vérité des assertions que nous avons émises et justifient notre manière d'interpréter la progression du carcinôme primitif dans l'estomac et les

rapports des glandes et du néoplasme dans l'accroissement de celui-ci ¹.

¹ Nous n'avons pas parlé dans notre travail des théories microbiennes, nos préparations ne nous permettant pas de contrôler des faits avancés par quelques chercheurs (Scheucrlen, etc.). Une raison théorique nous dispose peu à entrer dans ces vues : ce serait le premier cas où la pénétration de microorganismes dans un tissu y ferait naître des éléments d'un autre feuillet embryonnaire. Toutes les autres tumeurs dites infectieuses appartiennent, en effet, au groupe du feuillet moyen.

CONCLUSIONS

1° Le carcinôme épithélial de l'estomac naît de l'épithélium de revêtement ou de l'épithélium glandulaire de la muqueuse, à la suite d'une irritation encore inconnue.

2° Les éléments épithéliaux pénètrent par voie lymphatique dans la sous-muqueuse et s'y développent rapidement. De là, ils remontent par voie ascendante rétrograde dans la muqueuse où ils forment des noyaux secondaires qui se rejoignent au foyer primitif dans leur croissance.

3° La dilatation des lymphatiques de la muqueuse favorise la pénétration du néoplasme de bas en haut. Elle montre de plus qu'il s'est produit dans ces vaisseaux des troubles circulatoires qui parlent en faveur de l'hypothèse du renversement de la circulation après l'extension du néoplasme dans la sous-muqueuse.

4° Les glandes gastriques, au pourtour de la tumeur, subissent des modifications de deux ordres, prolifération et régression. La prolifération doit être considérée comme une gastrite parenchymateuse glandulaire ; la

régression est due aux troubles nutritifs causés par l'envahissement du réseau circulatoire par le néoplasme.

5° Ces modifications glandulaires ne contribuent en rien au développement ultérieur du carcinôme. Le sort final des glandes est leur disparition par compression.

6° Tant que durent les modifications progressives et régressives des glandes, leur membrane propre persiste.

7° Si le carcinôme est secondaire, les modifications des glandes stomacales sont les mêmes que dans le cas d'une tumeur primitive.

8° La gastrite chronique qui accompagne quelquefois le carcinôme de l'estomac peut précéder l'apparition de la tumeur. Elle peut en être aussi une conséquence, par suite de la dilatation de l'estomac et des fermentations anormales causées par la stase des matières alimentaires quand la tumeur en empêche le cours régulier.

Depuis l'achèvement de notre dissertation, un travail de Hauser sur le carcinôme à cellules cylindriques épithéliales de l'estomac et du gros intestin vient de paraître ¹.

On y trouve une démonstration remarquable de la formation de la tumeur à la suite de modifications glandulaires de la muqueuse de ces organes. Ces modifications sont dues à des causes multiples et agissant simultanément : rupture de l'équilibre histogénétique entre l'épithélium et le tissu conjonctif, augmentation du pouvoir proliférant des cellules épithéliales par une nutrition plus active, irritations répétées et modifications du tissu conjonctif par des ulcérations ou des inflammations chroniques. C'est certainement la meilleure démonstration de ces transformations glandulaires qui ait été fournie jusqu'ici, soit à cause de la perfection des méthodes de recherche, comme aussi grâce au nombre des cas examinés et des bonnes conditions dans lesquelles les préparations ont été recueillies.

Dans ce mémoire, le carcinôme est étudié dans tous les détails, au point de vue de son accroissement et de sa généralisation. Hauser prouve que l'augmentation de la tumeur dans la muqueuse peut se produire par

¹ Das Cylinderepithelial-Carcinom des Magens und Dickdarms. — Iéna, G Fischer 1890.

dégénérescence carcinomateuse des glandes qui avoisinent la tumeur principale.

Par contre, cet auteur n'a pas attiré l'attention sur le mode d'accroissement de la tumeur relaté dans notre exposé. Les deux travaux se complètent l'un l'autre sur ce point plutôt qu'ils ne sont en réelle opposition.

Dans le cas 24, Hauser a observé et expliqué l'accroissement de la tumeur de bas en haut de la sous-muqueuse dans la muqueuse. Comme nous l'avons aussi démontré, cet accroissement produit dans les glandes des modifications régressives. L'entière analogie de ces deux constatations faites indépendamment l'une de l'autre, nous paraît une preuve nouvelle de la réalité du processus.

Un point que notre travail établit et que Hauser n'indique pas, ce sont les modifications glandulaires progressives — gastrite parenchymateuse — qui se manifestent au début de l'envahissement de la muqueuse par le néoplasme et précèdent la régression des glandes.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- AUDIBERT. — Essai sur le rôle du sang dans le phénomène de généralisation du carcinôme de l'estomac (Thèse de Paris 1877).
- ALBERTS, J.-E. — Das Carcinom in historischer und experimentell-pathologischer Beziehung. Jena 1887.
- BÉHIER. — Leçon sur le cancer de l'estomac. *Gaz. des Hop.*, 55, 57.
- BOLL, Franz. — Das Prinzip des Wachsthumes des Krebses. Eine anathomische Untersuchung. Berlin 1876.
- BRISSAUD. — Etude sur le polyadénôme gastrique. *Arch. de méd.*, septembre 1885.
- BAMBERGER. — Magenkrebs. Virchow, *Handb. der spez. Pathologie und Therapie*, Bd. VI, p. 306, 1855.
- BIACH. — Ein Fall von Entwicklung von Krebs des Magens auf der Basis eines runden Magengeschwüres. *Wiener med. Presse*, 30. März 1890.

- BERTRAM. — Beiträge zur pathologischen Histologie der secundären Carcinôme. 1879.
- CREIGHTON. — Recherches anatomiques sur l'étiologie du cancer. Reports of the med. off. London 1874.
- CARMALT. — Bemerkungen zur Lehre von der Entwicklung der Carcinome nebst Beobachtungen über die spontane Bewegungsfähigkeit von Geschwulstzellen. *Virchow's Archiv*, Bd. 55, p. 481, 1872.
- CORNIL. — Contributions à l'étude du développement histologique des tumeurs épithéliales (squirrhe, encéphaloïde, etc.). *Journal d'Anatomie et de Physiologie*, 1865.
- CORNIL et RANVIER. — Manuel d'histologie pathologique 1884.
- DESFOSSÉS. — Étude anatomique et critique sur la théorie épithéliale du Cancer. Thèse de Paris 1881.
- EBSTEIN. — Ueber den Magenkrebs. *Volkmann's Klinische Vorträge*, N° 87, 1875.
- FENGER. — Du cancer de l'estomac et spécialement de sa structure, de son développement et de sa propagation. Copenhague 1874.
- HECHT. — Contribution à l'étude du cancer de l'estomac. *Rev. méd. de l'Est*, n° 2, p. 39.
- HOCHER. — Recherches sur le développement du carcinôme. Sitzb. d. k. Akad. in Wien 1875, Bd. 72.
- HÖBER, E. W. — Ueber die erste Entwicklung der Krebselemente. Sitzb. d. k. Akad. in Wien 1876.

HANOT. — Cancer du cardia. *Arch. gén. de méd.*, octobre 1881.

HAUSER, G. — Zur Histogenese des Cylinderepithelcarcinoms. *Münch. med. Wochenschr.* N° 12, 1888.

— Das chronische Magengeschwür, sein Vernarbungsprozess und dessen Beziehungen zur Entwicklung des Magencarcinoms. 1883.

HAGL, Joseph. — Ueber die Art des Wachsthumes primärer Carcinome. Thèse de Würzburg 1881.

ISRAEL. — Ueber die ersten Anfänge des Magenkrebses. *Berliner Klin. Wochenschr.* 1890, N° 29.

KÖSTER. — Die Entwicklung der Carcinome und Sarkome. Würzburg, 1869.

KLEBS. — Ueber das Wesen und die Erkennung der Carcinombildung. *Deutsche med. Wochenschr.* 1890, N° 24 und 25.

LEBERT. — Ueber den Magenkrebs in ätiologischer u. pathogenetischer Beziehung. *Deutsch. Arch. für klin. Mediz.* 1877.

MATHIEU. — Etat de la muqueuse de l'estomac dans le cancer de cet organe. *Arch. gén. de méd.*, avril 1889.

MENÉTRIER. — Des polyadénômes gastriques et de leurs rapports avec le cancer de l'estomac. *Arch. de physiologie*, 1888, n^{os} 1 et 2.

ORTH. — Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie 1887.

PÉRÉVERSEFF. — Recherches sur l'origine et la propagation du carcinôme épithélial de l'estomac. *Journ. de l'Anatomie et de la Phys.*, juillet 1874.

- RENDU. — Cancer de l'estomac propagé au foie et aux ganglions mésentériques ; infection par la veine porte dont les rameaux sont oblitérés par de la matière cancéreuse. *Bull. soc. anat. de Paris*, 3^{me} série, t. VIII, p. 176.
- REYMOND. — Note sur le développement du cancer de l'estomac. *Revue de méd.*, octobre 1889.
- v. RECKLINGHAUSEN. — Ueber die venöse Embolie und den retrograden Transport in den Venen und in den Lymphgefäßen. *Virchow's Archiv*. Bd. 100, p. 503, 1885.
- SACHS. — Ueber die Entwicklung der Carcinome. Inaug. Dissert. Breslau 1868.
- TISON. — Cancer de l'estomac. *Bull. soc. anat.* 1889.
- THIERSCH. — Der Epithelialkrebs, namentlich der Haut. Leipzig 1865.
- VIRCHOW. — Zur Entwicklungsgeschichte des Krebses nebst Bemerkungen über Fettbildung im thierischen Körper und pathologische Resorption. *Virchow's Archiv*. Bd. I, p. 94, 1847.
- Pathologie cellulaire. Trad. française de I. Straus. Paris 1874. (1^{re} édit. allem. 1858.)
- Pathologie des tumeurs. Trad. franç. de Aronsohn. Paris 1867.
- Handbuch der spez. Pathologie und Therapie. Bd. I, 1854. (1^{re} édit. allem. 1858).
- WALDEYER. — Die Entwicklung der Carcinome. *Virchow's Arch.*, Bd. 41, p. 470, 1867.
- Die Entwicklung der Carcinome. Zweiter Artikel.
- id. Bd. 55, p. 67, 1872.
- Ueber den Krebs. Volkmann'sche Sammlung klin. Vorträge, N^o 33.

- ZAHN. — Beiträge zur Etiologie des Epithelialkrebses.
Virchow's Archiv, Bd. 117, p. 37.
- Beiträge zur Histiogenese der Carcinome. — Beginnender Cylinderepithelkrebs des Pylorus.
Virchow's Archiv, Bd. 117, p. 216.
-

*La Faculté de Médecine autorise l'impression de la
présente thèse sans entendre par là émettre d'opinion
sur les propositions qui s'y trouvent énoncées.*

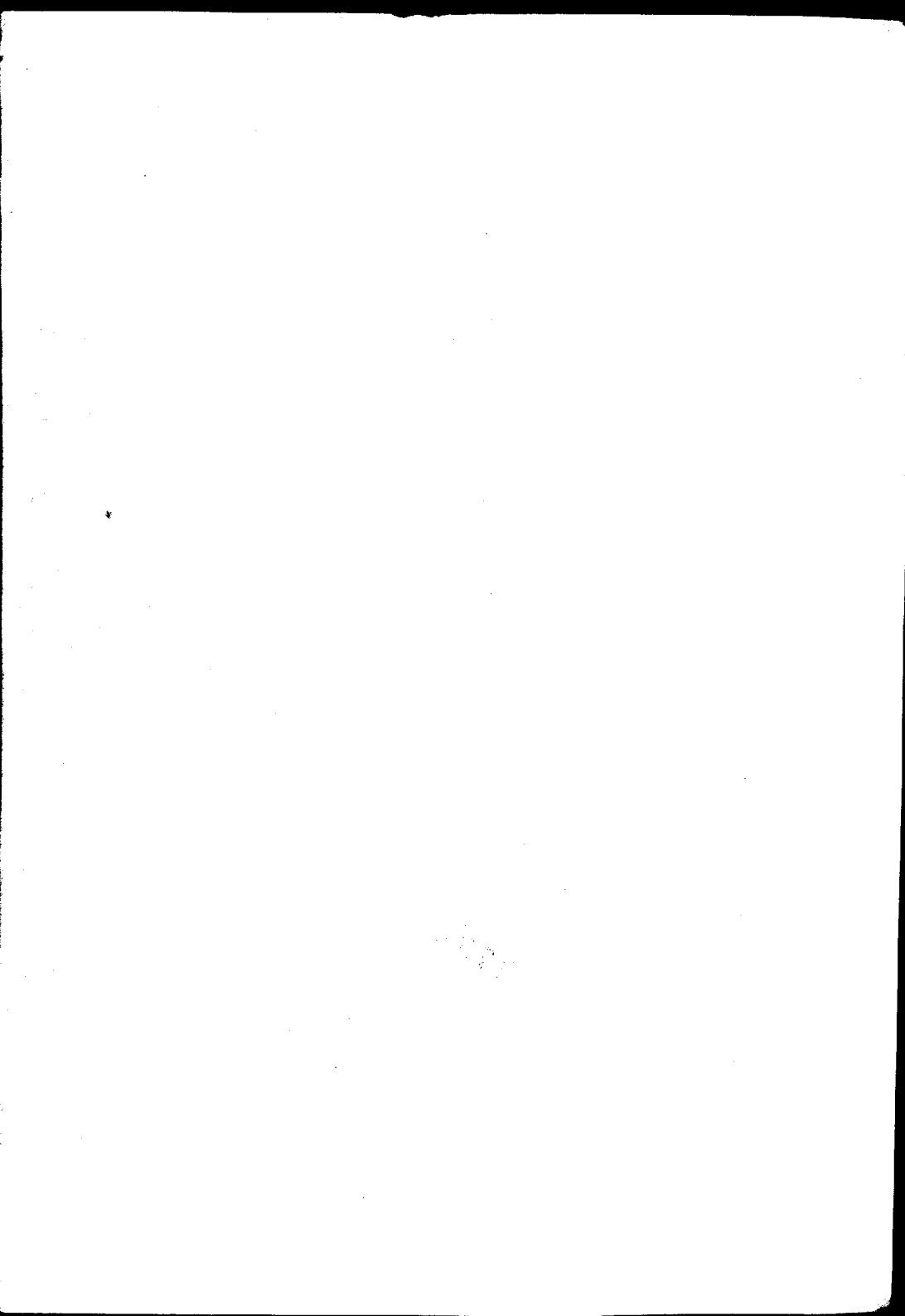
Genève, 4 Février 1891.

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

D^r Prof. LASKOWSKI.

13734





2085